

Aus dem Institut für Infektions- und Tropenmedizin der

U N I V E R S I T Ä T M Ü N C H E N

Vorstand: Prof. Dr. med. vet. Josef B o c h

und dem

AMAZONAS-HOSPITAL "ALBERT SCHWEITZER", Pucallpa (Peru)

Ehemaliger Direktor: Dr. med. Theodor B i n d e r

D I E A M E R I K A N I S C H E
H A U T - S C H L E I M H A U T L E I S H M A N I A S E
U N D I H R E
B E H A N D L U N G M I T A M P H O T E R I C I N B

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der LUDWIG MAXIMILIANS - UNIVERSITÄT zu München

vorgelegt von

Peter J. T. Mayer

aus

Eppelheim bei Heidelberg

Jahr

1974



Münchener Medizinische Wochenschrift

Sonderdruck

Schriftleitung: Werner Lang und Elisabeth Platzer, München, unter ständiger Mitwirkung von Otto Fenner, Hamburg.
Verlag: Verlagsgesellschaft Otto Spatz oHG, 8 München 2, Blumenstraße 48/1 — Anzeigenverw.: Karl Demeter, Gräfelfing

116. Jahrgang 1974

Nr. 36 (Seite 1539—1546)

P. J. T. Mayer

Zur amerikanischen Haut-Schleimhautleishmaniose und ihrer Behandlung mit Amphotericin B

Die mukokutane Leishmaniose (Espundia) der warmen Länder Amerikas ist prognostisch und therapeutisch die ungünstigste Form der Hautleishmaniosen. Sie wird durch blutsaugende Kleinmücken übertragen und ist vorwiegend eine Erkrankung der armen Landbevölkerung. Klinisch müssen Veränderungen der äußeren Haut von sekundären Schleimhautaffektionen des Gesichts unterschieden werden. Von 59 in

Ostperu (Amazonas-Hospital) beobachteten Patienten wurden 20 mit Mukosabefall und 6 mit therapieresistenten Hautulzera durch Amphotericin B-Infusionen geheilt. Trotz sehr guter Resultate erfordern die toxischen Nebenwirkungen des Präparats strenge Kautelen. Nachkontrollen sind wegen möglicher Rezidive angezeigt.

Im Gegensatz zu den Leishmaniosen der alten Welt spielt die in den warmen Ländern Amerikas verbreitete mukokutane Leishmaniose (Espundia) in der einheimischen Touristikmedizin eine untergeordnete Rolle. Nur einige wenige Infektionen sind bisher bei Rückkehrern aus Lateinamerika in der dermatologischen und HNO-Literatur bekanntgeworden (Mayer 1974). Bezeichnenderweise ist auch in den USA trotz engerer Kontakte zu Mittel- und Südamerika die Zahl der dort durch den Reiseverkehr eingeschleppten Fälle ebenfalls gering geblieben. Sie bestätigen immerhin, daß auch ein kurzer Besuch in einem endemischen Gebiet zur Infektion genügt (Kern u. Pedersen 1973).

Als die prognostisch ungünstigste aller Affektionen des Teguments durch Leishmanien kann die Espundia weit größere therapeutische Schwierigkeiten bereiten als die anderer Leishmaniosen. Ein fünfmonatiger Gastaufenthalt im Amazonas-Hospital „Albert Schweitzer“ (Binder 1960) inmitten eines endemischen Gebietes der Espundia in Ostperu wurde ge-

nutzt, um Erfahrungen mit der Erkrankung und den Möglichkeiten ihrer medikamentösen Beeinflussung zu sammeln.

Epidemiologie

Die Haut-Schleimhautleishmaniose ist im ganzen tropischen Amerika zu finden. Besonders hohe Erkrankungszahlen werden in der armen ländlichen Bevölkerung von Brasilien und Peru bemerkt (Kerdel Vegas 1972, Zegarra Araujo 1966). Gegen die Nord- und Südgrenze des großen endemischen Gebietes zu nimmt die Bösartigkeit der Erkrankung allmählich ab (Jaffé 1972). Die besten Voraussetzungen für die Entwicklung der Vektoren und die Übertragung der

Dr. med. P. J. T. Mayer, Hospital Amazónico „Albert Schweitzer“ (ehem. Chefarzt: Dr. med. Th. Binder), Pucallpa/Peru, und Institut für Infektions- und Tropenmedizin der Universität München.

Ansch. f. Separata: Dr. med. P. J. T. Mayer, D-6901 Eppelheim, Hölderlinstraße 7.

Erreger bestehen in vegetationsreichen feuchtwarmen Niederungsgebieten. Ein endemisches Vorkommen der *Espundia* ist jedoch auch in den venezolanischen und peruanischen Anden in ariden Gebieten mit xerophiler Vegetation in Höhenlagen über 2000 m, in Bolivien 3600 m. ü. M. verbürgt (Bryce u Mitarb. 1973).

Das finale Zerstörungswerk von *Leishmania brasiliensis* betrifft in unverkennbarer Form immer das Gesicht. Seine groteske Entstellung hat schon die bildende Kunst präkolumbianischer Kulturen im ersten nachchristlichen Jahrtausend zu naturalistischen Dar-



Abb. 1: Anthropomorphes Tongefäß aus der Mochica-Periode des vorinkaischen Peru (ca. 100–900 n. Chr.) mit Darstellung von Lippen- und Nasendefekten (Staatl. Mus f. Völkerkunde München).

stellungen, vor allem an Tonkrügen (Abb. 1), gereizt (Weiss 1969). Die frühen spanischen Chronisten der Neuen Welt verglichen das Mal de los Andes mit der „Krankheit des Lazarus“. Dadurch und durch pathologische Befunde an Mumien ist das hohe Alter und die Beständigkeit der endemischen Herde belegt.

Sie erklären sich aus dem natürlicherweise ortsgebundenen Zirkulieren des Erregers in autochthonen Kleinsäugetieren unter Vermittlung von blut-saugenden Kleinmücken der Unterfamilie Phlebotominae (Schmetterlingsmücken), an dem der Mensch bei naturnaher Lebensweise mehr oder minder intensiv und obligatorisch teilnimmt (Garnham 1971). Wie bei vielen anderen tropischen Zoonosen besteht mit zunehmender Kultivierung und Besiedlung endemischer Gebiete, wie sie augenblicklich überall in verstärktem Umfange stattfindet, bei den Übertragungsmodi eine Tendenz, sich vom ursprünglichen silvatischen Tierreservoir abzuwenden und rein interhumane „urbane“ Zyklen auszubilden. In diese schaltet sich dann oft der Haushund als Novum ein. Voraussetzung ist, daß sich Vektorarten finden, deren Milieuansprüche und Sauggewohnheiten dieser Entwicklung entgegenkommen. Pifano (1964) schätzte schon vor einem Jahrzehnt die Zahl der Phlebotominen-Arten in der neotropischen Region auf ca. 150. Man muß zwar im ländlichen Milieu mit ihrer Allgegenwart rechnen, überall sind es jedoch nur einige wenige Arten, die auch für den Menschen von Bedeutung sind.

Klinik

Der Formenreichtum der klinischen Bilder ist bei der *Espundia* noch größer als bei der Hautleishmaniose der alten Welt, bei der Morphologie der Hautläsionen gibt es jedoch viele enge Parallelen. Wie bei allen Leishmaniasen schwankt die Inkubationszeit entsprechend der Zahl eingedrungener Erreger und der Abwehrlage des Wirtes innerhalb weiter Grenzen. Im Extrem können zwischen 2 Wochen und 8 Monaten verstreichen, bis sich nach dem infektiösen Mückenstich die ersten Symptome an der Haut bemerkbar machen. Zunächst zeigt sich eine kleine erythematöse, relativ indolente, höchstens leicht juckende Induration oder Papel an der Stichstelle. Typisch ist die frühe Tendenz zur Ulzeration. Es entsteht ein zunächst meist kreisrundes Geschwür von etwa 3 bis maximal 12 cm Durchmesser mit erhabenem Rand. Der Geschwürsgrund kann freiliegen und blutet dann meist schon bei leichter Berührung, oder er kann mit einer serohämatischen Kruste bedeckt sein. In geringem Prozentsatz werden auch nicht geschwürige einschmelzende Indurationen beobachtet. Sie bereiten immer große differentialdiagnostische Schwierigkeiten. Multiple Läsionen entstehen durch mehrere infektiöse Mückenstiche oder frühe Verschleppung der

eingedrungenen Erreger auf dem Blut- oder Lymphweg. Dabei ist bei der *Espundia* ein hoher Grad von Unberechenbarkeit typisch. Daß sie sich bei ihrem ersten Anlauf jedoch bereits an den Schleimhäuten bemerkbar macht, ist ungewöhnlich. In Hautläsionen, die bereits länger als ein Vierteljahr bestehen, gelingt selbst dem Geübten der direkte Parasitennachweis nur noch selten. Alle Hauterscheinungen tendieren zur spontanen Abheilung und Vernarbung, die durch bakterielle Superinfektion höchstens geringfügig verzögert wird. Die gute Prognose der Primärläsion ist oft etwas durchaus Trügerisches. Zweifellos gibt es auch eine definitive Spontanheilung der Primärsensation mit völliger Eliminierung des Erregers. Sie mag bei manchen örtlichen Parasitenstämmen häufiger vorkommen als bei anderen. Auch kann die Primäraffektion klinisch inapparent bleiben oder von indolenten Patienten überhaupt nicht bemerkt werden. Das zweite Stadium entwickelt sich bei bis zu Dreiviertel aller Infektionsfälle und ist durch Beteiligung der Schleimhäute der Mundhöhle und des Nasen-Rachenraumes gekennzeichnet. Sie entsteht vorwiegend wohl hämatogen aus Residualnestern des Parasiten in den primären Hautherden oder anderen Verstecken heraus. *Jaffé* (1972) weist darauf hin, daß negative parasitologische und histologische Befunde an vernarbten Primärläsionen ein späteres Rezidivieren nicht ausschließen. Die Latenz zwischen Früh- und Spätsymptomen ist noch unberechenbarer als die Prälatenzzeit. Das stumme Intervall kann nur einige Monate, aber auch maximal bis zu 35 Jahren betragen. Meistens treten die ersten Schleimhautsymptome jedoch zwischen dem 3. und 10. Jahr nach der kutanen Erstmanifestation auf, also zu einer Zeit, in der diese längst vernarbt und oft auch nicht mehr im Gedächtnis sind (*Medina u. Romero* 1957, *Jaffé* 1972, *Kerdel Vegas* 1972). Die Schleimhautveränderungen beginnen praktisch immer in der Nase (*Jaffé* 1972), häufig mit den Beschwerden eines chronischen Schnupfens. Sie schreiten fort mit allmählicher Zerstörung des Septums und der anderen knorpeligen Teile des Nasengerüsts unter Verschonung des Knochens. Ein Prolaps der haltlos gewordenen äußeren Nasenweichteile führt zu der typischen Kamel-, Tapir- oder Papegeienschnabelnase. Daneben sind Mundhöhle, Zunge, Lippen, Oro- und Nasopharynx, seltener auch der Larynx, die Konjunktiven und der Bulbus oculi betroffen. Die Destruktionen können schließlich ein solches Ausmaß annehmen, daß grauenvolle Erscheinungen völligen Weggefressenseins aller Weichteile im

Nasen-, Mund- und Lidbereich entstehen, die zu Behinderung der Atmung, des Speichel- und Tränenflusses, Dystrophie, Kachexie, Glottisödem und Schluckpneumonie führen. Stets ist auch den verschiedensten Zweitinfektionen Tür und Tor geöffnet. Im Gegensatz zu einer immer reichen sekundären Bakterienflora auf den offenen Wundflächen können die auslösenden Leishmanien in den späten Läsionen so spärlich sein, daß die Diagnose und Differentialdiagnose durch direkten Nachweis der Erreger in Abstrichen und Probebiopsien Schwierigkeiten bereitet (*Medina u. Romero* 1957).

Nach *Convit* (1968) wird das pathohistologische Substrat wesentlich von der Immunitätslage des Patienten mitbestimmt. In der anergischen Situation herrscht die Makrophagenproliferation vor, und der Parasitengehalt ist relativ groß. Bei der gewöhnlich vorliegenden norm- oder hyperergischen Reaktionslage kommt es zu diffusen granulomatösen Entzündungen mit tuberkuloiden Strukturen und Zonen fibrinoider Nekrose. Bei der Differentialdiagnose gegenüber *Ulcus tropicum*, Blastomykose, Chromomykose, Treponematosen, Lepra, Lupus vulgaris und Tumoren hilft bei zweifelhaftem direktem Parasitenachweis der Montenegro-Hauttest (Leishmanin-Test). Doppelinfektionen sind jedoch immer möglich.

Eigene Beobachtungen

Das Einzugsgebiet unserer Patienten war der Umkreis der Stadt Pucallpa am Rio Ucayali, einem der größten Nebenströme des Amazonas. Tropischer Regenwald mit eingesprengten Kleinbauern- und Holzfällersiedlungen bestimmen dort das Landschaftsbild. Der Hauptanteil der Bevölkerung besteht aus Indianern verschiedener Stämme und Mestizen. Einkommen, Ernährungszustand und soziales Niveau sind meist kümmerlich, infektiöse und parasitäre Krankheiten stark verbreitet. In der zur Zeit etwa 40 000 Einwohner zählenden Stadt gibt es auch eine dünne, sozial besser gestellte Mittelschicht.

Während meines Aufenthaltes im Amazonas-Hospital und seinen Außenstationen kamen 59 Fälle von mukokutaner Leishmaniose zur Beobachtung. Bis auf wenige Ausnahmen stammten sie aus den armen und ärmsten Schichten der Indio- und Mestizenbevölkerung, 31 Fälle wurden im Hospital ganz oder teilweise stationär behandelt. Sie machten knapp 2% der Gesamtpatientenzahl der Zeit von März bis Juli 1972 aus. 11 hatten rein kutane Läsionen, 18 ausschließlich Schleimhautaffektionen und 2 gehörten dem mukokutanen Mischtyp an. Das bekannte Überwiegen des männlichen Geschlechtes mit 29:2 fand sich auch hier

bestätigt. Es hat sicher vorwiegend expositionelle Gründe. Bei Untersuchungen in Außenstationen trafen wir 28 Patienten mit klinisch manifester Espundia oder charakteristischen atrophischen Narben an. Hier überwogen die Indios mit 19 Fällen gegenüber den Mestizen mit nur 9. Wieder waren männliche Personen mit 20:8 in der Mehrzahl. Je naturnäher die Lebensweise des Familienverbandes, um so größer der Anteil weiblicher Personen im Krankengut. Im Hospital waren alle Altersstufen von 16 bis 72 Jahren vertreten, in den Außenstationen auch Kinder unter 10 Jahren. Geschwüre am Nasenseptum lagen bereits auch bei zwei erst 14jährigen vor. Ordnet man die Patienten mit Haut- und Schleimhautläsionen nach Altersstufen, so gewinnt man den Eindruck zweier verschiedener Erkrankungen, von denen die derma-

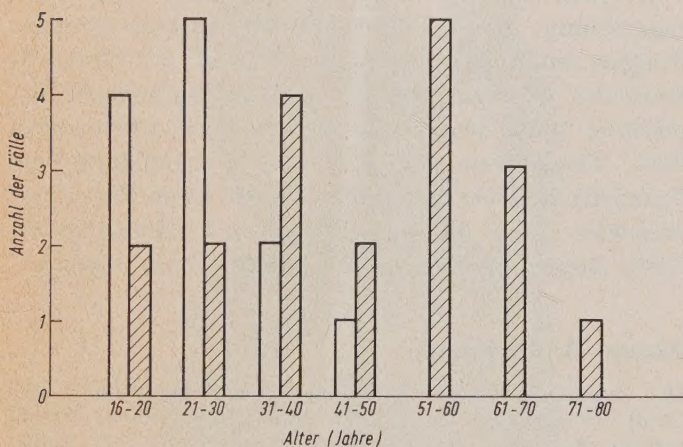


Abb. 2: Aufteilung von 31 Espundia-Fällen nach Altersstufen. Leere Säulen: Absolute Zahl der Patienten mit Hautmanifestationen. Schraffierte Säulen: Fälle mit Schleimhautbefall.

tologische jenseits des 50. Lebensjahres nicht mehr vorzukommen scheint und die hals-nasen-ohrenärztliche umgekehrt mit zunehmendem Lebensalter häufiger wird (Abb. 2).

Analysiert man den sozialen Status der Patienten, so überwiegen selbst in relativ kleinem Krankengut bei den Hautfällen Patienten aus der wirtschaftlich etwas bessergestellten Schicht, während sich die Spätfälle mit irreparablen Zerstörungen im Schleimhaut-Knopfgebiet in der Mehrzahl aus den ärmlichen ländlichen Schichten rekrutieren. Persönliche Indolenz und die fehlende Möglichkeit oder Fähigkeit, sich

rechtzeitig in Behandlung zu begeben, bestimmen das Spätschicksal der Patienten. Bei der anamnestischen Befragung geben sie oft Ereignisse von Erlebniswert an, die sie für die Ursache der Ulzera halten, die aber sicher in keinem oder nur sehr lockerem kausalen Zusammenhang mit der Infektion stehen. Immerhin wird in manchen Teilen des ländlichen Lateinamerika jeweils die gleiche Trivialbezeichnung sowohl für „kleine Mücke“ wie für „Hautgeschwür“ benutzt.

Wie bei allen Hautleishmaniasen sind primär auch bei der Espundia die unbedeckten Körperstellen betroffen. In unserem Krankengut war jedoch die Bevorzugung der Unterschenkel auffällig. Unter 28 solcher Hautfälle fanden sich bei 20 auch Geschwüre am Unterschenkel. Für die Primärläsionen war die Lokalisation an der Haut der Extremitäten typisch, für die Sekundärschäden der Gesichtsbereich. Die Sauggewohnheiten der Vektoren dürften hier von Bedeutung sein. Die Mehrzahl der Patienten des ersten Stadiums hatten nur eine oder einige wenige Ulzera. Nur bei einem Fall waren sie ungewöhnlich zahlreich und über den ganzen Körper verstreut (Abb. 3 a, b). Bei einem weiteren Patienten, ebenfalls einem Holzfäller, fanden sich ausschließlich an den Unterschenkeln etwa 20 Ulzera. Patienten mit mehr als einer Läsion gaben stets an, daß diese gleichzeitig oder kurz nacheinander entstanden seien. Zwei Patienten berichteten, in ihrem Leben mit zeitlichem Intervall von 14 bzw. 16 Jahren zweimal kutane Ulzerationen gleicher Art durchgemacht zu haben. Solche Angaben sind zwar nie über jeden Zweifel erhaben, beide Patienten hatten jedoch typische runde Hautnarben und Schleimhautsymptome mit Septumperforation. Bei zahlreichen und großen Geschwüren ist oft eine Schwellung und Verhärtung der regionalen Lymphdrüsen palpabel. Das Intervall zwischen der primären Hautleishmaniose und dem Beginn der Schleimhautaffektionen betrug bei unseren Patienten zwischen einem reichlichen Vierteljahr und 40 Jahren, lag aber bei der Hälfte zwischen 1 und 5 Jahren.

Die sekundären Schleimhautschäden treffen als erstes die Nase: umschriebene ein- oder beidseitige Entzündungen besonders am Septum, mehr oder minder oberflächliche granulomatöse Ulzerationen, oft mit Schwellung und Induration der Nasenflügel, Übergreifen des Prozesses auf den Nasenboden, die Oberlippe, den weichen Gaumen und Pharynx, seltener auf die Zunge und den Larynx. Häufig sind ferner intranasale Krustenbildung und Abgang serös-sanguinolenten Exsudates (Abb. 4, 5). Die Destruktion der

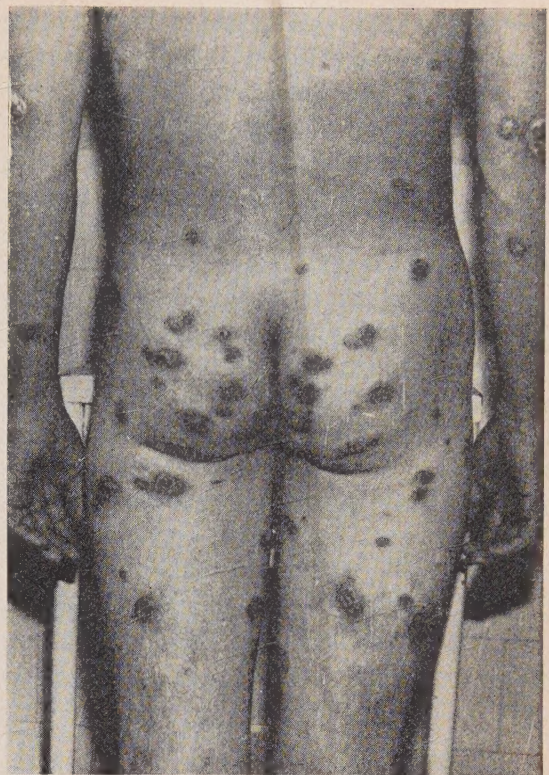


Abb. 3a, b: Multiple antimonrefraktäre Läsionen an Extremitäten und Stamm bei einem 20jährigen Holzfäller, die nach vierwöchiger Behandlung mit 570 mg Amphotericin B zusammen mit beginnenden Schleimhautulzerationen geschlossen und fast vollständig vernarbt waren.



Abb. 5: Knotige Zungenveränderungen bei dem Patienten von Abb. 4.

◀ Abb. 4: 43jähriger Mestize mit mehrfach rezidivierendem Schleimhautbefall. Destruktive Prozesse an Nase, Lippen, Zunge, Pharynx und Larynx. Dysphonie, schwere Kachexie.

Nasenscheidewand reichte von stecknadelkopfgroßen Perforationen bis zu ihrer völligen Vernichtung sowie die der Muscheln. Es entsteht eine einzige große Kammer in der oft schon äußerlich vergrößerten Nase. Der Schweregrad dieser Erscheinungen stand oftmals in keiner Beziehung zur Dauer des Prozesses, d. h. er kann sich rasch und progressiv entwickeln, aber auch jahrelang in relativ begrenzter Form konstant bleiben. Es verblüfft mitunter, daß selbst bei fortgeschrittenen Destruktionen im Nasen- und Rachenraum nur unerhebliche subjektive Beschwerden geäußert werden. Die fehlende oder nur geringe Schmerzhaftigkeit aller Haut- und Schleimhautveränderungen verführt natürlich leicht dazu, die Erkrankung lange Zeit zu ignorieren und ihre Gefährlichkeit zu unterschätzen. Wir haben jedoch auch viele Beispiele dafür erlebt, daß die Patienten selbst vor tagelangen Bootsfahrten nicht zurückschreckten, wenn sie von einem erfolgreichen Behandlungszentrum erfuhren.

Therapie

Seit *Gaspar Vianna*, der als Erstbeschreiber von *Leishmania brasiliensis* 1912 in Brasilien die Wirksamkeit des Brechweinsteins bei der *Espundia* erkannt hatte (*Bacellar* 1963), wandte sich das therapeutische Interesse vor allem den Antimonverbindungen zu (*Fuadin*, *Solustibosan*). Als weitere Möglichkeiten boten sich aromatische Diamidine (*Meyers u. Mitarb.* 1970) und das Depot-Antimalarikum *Cycloguanyl Pamoat* (*Camolar®*) an (*Peña Chavarria u. Mitarb.* 1965, 1968). Alle diese Medikamente befriedigten jedoch bei fortgeschrittenem Schleimhautbefall nicht. Bei seiner therapeutischen Beeinflussung war daher die Entdeckung der Wirksamkeit des Antimykotikums *Amphotericin B* durch *da Silva Lacaz u. Mitarb.* (1959) und *Furtado* (1960) ein großer Fortschritt. Durch mehr als ein Dutzend Erfolgsberichte, vorwiegend in der lateinamerikanischen Literatur ist inzwischen gesichert, daß das Präparat aus der *Espundia*-Behandlung nicht mehr wegzudenken ist. Hier sei nur auf die jüngsten Berichte von *Sampaio u. Mitarb.* (1971, 1973) über 70 erfolgreich behandelte Fälle aus São Paulo und *Heimgartner* (1974) über 15 in der Pachitea-Region Ostperus mit diesem Präparat geheilte Patienten verwiesen.

Amphotericin B wurde auf der Suche nach antimykotisch wirksamen Antibiotika von *Gold u. Mitarb.* (1956) aus *Streptomyces nodosus* gewonnen und ist

ein basisches amphoterer Heptaen mit verwandtschaftlichen Beziehungen zu *Nystatin* und *Primaricin* (*Walter u. Heilmeyer* 1969). Es hat keine antibakterielle Wirkung und scheint mit alleiniger Ausnahme von *Leishmania brasiliensis* auch gegen Protozoen wirkungslos zu sein. Sein Hauptanwendungsgebiet sind die tiefen und Systemmykosen (*Hildick-Smith u. Mitarb.* 1964). Es ist bekannt, daß die Applikation nicht ganz unproblematisch ist. Wir haben ihr deshalb sowie den Nebenwirkungen besondere Beachtung geschenkt.

26 Fälle wurden für die *Amphotericin-B*-Behandlung ausgewählt. Bei 20 von ihnen hatte sich zuvor die Antimonbehandlung *Reprodal®* der Schleimhautulzerationen als unwirksam erwiesen. Bei den restlichen 6 bestanden antimonresistente Hautulzera. Vor Einleitung der Therapie achteten wir auf die Beseitigung etwa außerdem noch bestehender Parasitosen, vor allem des häufigen Hakenwurmbefalles und der durch ihn verursachten Anämie. Erfolg und Nebenwirkungen der *Amphotericin*-Therapie sollten stets stationär überwacht werden. Aus mehreren Gründen war jedoch die Hospitalisierung nur bei schweren Fällen möglich. War das Allgemeinbefinden relativ gut, wurde bis 3mal wöchentlich ambulant behandelt. Für die intravenöse Infusion wurde die Substanz in 5%iger Glukoselösung gelöst. Die Stabilität solcher Lösungen ist gering, sie muß durch Abdunklung sowohl des Behandlungsraumes wie zusätzlich der Infusionsflaschen erhöht werden. Die gelegentlich vorgeschlagene intramuskuläre Injektion hat sich nicht bewährt und belastet den Patienten unnötig. Die Anfangsdosis betrug 0,15–0,2 mg/kg. Sie kann bei guter Verträglichkeit langsam gesteigert werden, wobei eine Tagesdosis von 50 mg allerdings nicht überschritten werden sollte. Je rascher die Applikation vor sich geht, um so heftiger sind die Nebenwirkungen. Wir verteilten daher die Tagesdosis mit Hilfe der Dauertropfinfusion über 6–8 Stunden und substituierten per os mit *Prednison®*, Antipyretika, Antazida, Multivitamin- und Eisenpräparaten. Je nach Wirkung und Befinden des Patienten wurde zwischen 2 und 4 Behandlungstagen pro Woche variiert und die Medikation 6 Wochen bis 4 Monate lang durchgehalten. Die während der gesamten Behandlungszeit erreichte Dosis betrug durchschnittlich 1250 mg. Sie variierte in Einzelfällen zwischen 423 und 1988 mg. Die Empfehlung von *Zegarra Araujo* (1966) zur Verhinderung von Rezidiven stets über die vollständige Abheilung der Ulzera hinaus noch etwas weiter zu be-

handeln, scheint wichtig. Wir gaben nach der klinischen Heilung stets noch 6 weitere Infusionen.

Das Auftreten und der Schweregrad von Nebenwirkungen ist von der verabfolgten Gesamtdosis des Medikamentes unabhängig. Sie treten in der Regel zu Therapiebeginn besonders heftig auf, lassen aber in ihrem weiteren Verlauf fast stets nach. Fieber bis maximal 40° C und Schüttelfrost traten praktisch immer auf, häufig begleitet von Kopfschmerz, Übelkeit, Schmerzen an der Injektionsstelle, mitunter auch von Magen-Darmbeschwerden, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Doppelsehen und Flimmern vor den Augen. Proteinurie und pathologische Harnsedimentbefunde waren immer passager und nahmen auch vorübergehend niemals Schweregrade an, die den Abbruch der Therapie nahegelegt hätten. Bei einem Drittel der Patienten stiegen unter der Behandlung die BKS-Werte. Bei knapp der Hälfte der Behandelten kam es auch, ohne feste Beziehungen zur Gesamtdosis, zu einem Abfall der Hämoglobinwerte um 12–31%, woraus sich die Notwendigkeit ergab, die Behandlung stets aus einer in dieser Hinsicht möglichst günstigen Ausgangsposition heraus zu beginnen. Positive und negative Veränderungen des Körpergewichtes hielten sich während der stationären Behandlung in etwa die Waage. Bei zwei Patienten stellten sich während der Behandlung EKG-Veränderungen ein, die auf eine gewisse Kardiotoxizität des Medikamentes schließen lassen. In Gebieten, in denen im Gegensatz zu dem unseren die Chagas-Krankheit endemisch ist, könnte also eine manifeste Kardiopathie eine Kontraindikation für die Amphotericin-B-Therapie sein, aus welchem Grunde auch immer man sie einleiten möchte. Wegen der Gefahr des Aktivwerdens einer oft nebenbei bestehenden Tuberkulose, sind laufende Sputum- und Thoraxkontrollen angezeigt.

Alle Patienten, die die vollständige Behandlung durchgehalten hatten, konnten als klinisch geheilt entlassen werden. Auch bei anbehandelten Fällen war die Besserung unverkennbar. Es ist dabei oft verblüffend, ähnlich lautende Literaturberichte bestätigt zu finden, wonach auch multiple und tiefe, extrem chronische, antimonresistente Geschwüre in kurzer Zeit glatt abheilen. Der Einwand, daß man angesichts der erheblichen und auch subjektiv sehr belastenden Nebenwirkungen eine Amphotericin B-Therapie allenfalls nur indolenten und im widerstandslosen Ertragen von behandlungsbedingten Mißempfindungen geübten Patienten zumuten könne, gilt nicht, sofern

man die Kontraindikationen bedenkt, sich mit der Applikationsform etwas Mühe macht und die Nebenwirkungen medikamentös dämpft.

Trotz der hervorragenden Wirkung von Amphotericin B auch auf die bisher als unheilbar gegoltenen fortgeschrittenen Mukosaformen der Espundia sollten nach der Behandlung regelmäßige Nachkontrollen angestrebt werden, um bei Rezidiven sofort erneut eingreifen zu können. Erst wenn die Prozesse definitiv zur Ruhe gekommen sind, darf an die Möglichkeiten der plastischen Chirurgie gedacht werden, die es gestatten, Gewebsverluste funktionsgerecht zu ersetzen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. *Binder* für seine Gastfreundschaft sowie die Vermittlung vieler wertvoller ärztlicher und menschlicher Eindrücke und Erfahrungen.

Herrn Dr. *E. Heimgartner* und Frau Dr. *V. Heimgartner* danke ich für die Anregung zu der Arbeit und für ihre tatkräftige Unterstützung.

Den Damen *M. Kames-Zeis*, *M. Koseira* und *F. Seyfarth* danke ich für ihre Hilfe auf Station, im Labor und beim Fotografieren der Krankenbilder.

Herrn Prof. Dr. *O. Zerries* vom Staatl. Museum für Völkerkunde, München, danke ich für die Überlassung der Vorlage für Abb. 1., ebenso Herrn Priv.-Doz. Dr. *Krampitz*, München, für viele wichtige Literaturhinweise und seine kritische Anteilnahme bei der Ausarbeitung der Befunde.

Literatur

1. *Bacellar, R. C.*: Brasil's contribution to tropical medicine and malaria. Personalities and institutions. Univ. Rio de Janeiro Press, Rio de Janeiro 1963.
2. *Binder, T.*: Das Amazonas Hospital „Albert Schweitzer“ in Peru. Münch. med. Wschr. 102 (1960) 1297.
3. *Bryce, C. W., Chinel, L. V., Eguia y Eguia, O.*: Onset of espundia after many years of occult infection with *Leishmania braziliensis*. Amer. J. trop. Med. Hyg. 22 (1973) 696.
4. *Convit, J., Rodriguez, G., Henriquez, J. J., Medina, R.*: Histopatologia de la leishmaniasis tegumentaria americana. Dermat. Venez. 7 (1968) 475.
5. *Furtado, T. A.*: Clinical results in the treatment of american leishmaniasis with oral and intravenous amphotericin. Antibiot. Ann. 1959–1960, p. 631. Med. Encycl. Inc., New York 1960.
6. *Garnham, P. C. C.*: American leishmaniasis. Bull. Wld Hlth Org. 44 (1971) 521.
7. *Gold, W., Stout, H. A., Pagano, J. S., Donovan, R.*: Amphoterics A und B: Antifungal antibiotics produced by a *Streptomyces*. I. In vitro studies. Antibiot. Ann. 1955–1956, p. 5. Med. Encycl. Inc., New York 1956.
8. *Heimgartner, E.*: Epidemiologische Studie über die Leishmaniasis tegumentaria americana im Gebiet des Rio Pachitea und Rio Pichis (Ost-Peru). — Im Druck.
9. *Hildick-Smith, G., Blank, H., Sarkany, I.*: Fungus diseases and their treatment. 1. Ed. Little Brown & Co., Boston/USA 1964.
10. *Jaffé, L.*: Die amerikanische Haut- und Schleimhautleish-

Zur amerikanischen Haut-Schleimhautleishmaniose und ihrer Behandlung

- maniose. In Gsell, O., Mohr, W.: Infektionskrankheiten, Bd. IV. S. 237. Springer, Berlin — Heidelberg — New York 1972.
11. Kerdel Vegas, F.: Leishmaniasis tegumentaria americana. Vol. 11. Bibl. Acad. Sci. Fis. Mat. Nat. Caracas/Venez. 1972.
12. Kern, F., Pedersen, J. P.: Leishmaniasis in the United States. A report of ten cases in military personal. J. Med. Ass. 226 (1973) 872.
13. Lacaz, C. da Silva, Paiva, L., Sampaio, S. A. P., Godoy, J. T., Mion, D.: O tratamento da leishmaniose tegumentar americana com a anfotericina B. (Nota previa) Rev. paul. Med. 55 (1959) 86.
14. Mayer, P. J. T.: Die amerikanische Haut-Schleimhautleishmaniose und ihre Behandlung mit Amphotericin B. Med. Diss., München 1974.
15. Medina, R., Romero, J.: Estudio sobre la leishmaniasis tegumentaria in Venezuela. Dermat. Venez. 1 (1957) 30.
16. Meyers, F. H., Jawetz, E., Goldfien, A.: Review of medical pharmacology. 2. Ed. Lange, Los Aetos, Calif./USA 1970.
17. Peña Chavarria, Kotcher, E., Lizano, C.: Preliminary evaluation of Cycloguanil Pamoate. J. Amer. med. Ass. 194 (1965) 1142.
18. Peña Chavarria, Kotcher, E., Lizano, C.: Treatment of american dermal leishmaniasis with Cycloguanil Pamoate. Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg. 62 (1968) 550.
19. Pifano, C. F.: Aspectos medicina tropical en Venezuela, p. 229. Publ. por la O. B. E., Caracas 1964.
20. Sampaio, S. A. P., Castro, R. M., Dillon, M. L., Martins, J. E. C.: Treatment of mucocutaneous (american) leishmaniasis with Amphotericin B. Report of 70 cases. Internat. J. Dermat. 10 (1971) 179. Siehe auch Kongreßbericht Castellania 1 (1973) 5.
21. Walter, A., Heilmeyer, L., Antibiotika-Fibel. 3. Aufl. Thieme, Stuttgart 1969.
22. Weiss, P.: Significado del motivo enfermedad en el arte figurativo precolombiano. Dermatologia (Méx.) 13 (1969) 10.
23. Zegarra Araujo, N.: La leishmaniasis tegumentaria americana y su terapeutica con Anfotericin B. Rev. Med. exp. (Lima) 2 (1966) 3.

L E B E N S L A U F

Am 23.9.1947 wurde ich als Sohn des evangelischen Pfarrers Wolfram Mayer und seiner Ehefrau Hannelore, geb. Hinrichs, in Mannheim geboren.

Nach vier Grundschuljahren in Marzell (Südschwarzwald) besuchte ich die ersten fünf Klassen des naturwissenschaftlichen Gymnasiums in Müllheim/Baden und wechselte 1964 auf das neusprachliche Bunsengymnasium in Heidelberg über, wo ich im Sommer 1967 das Abitur bestand. Im Wintersemester des gleichen Jahres begann ich an der Universität in Heidelberg mit dem Medizinstudium, das ich ein Semester nach dem Vorphysikum im Sommer 1969 an der Universität in München fortsetzte. Hier legte ich im Frühjahr 1970 das Physikum ab. Das klinische Studium, das ich im Sommer 1972 durch eine fünfmonatige Famulatur im Amazonas-Hospital "Albert Schweitzer", Pucallpa (Peru), unterbrach, schloß ich im Dezember 1973 mit dem Staatsexamen ab. Meine Medizinalassistentenzeit begann ich im Februar 1974.

